

かなりわかってきた 新型コロナワクチン ～2021年7月上旬現在の最新エビデンス～



於 2021年7月9日 地方薬剤師会向け

守屋章成

※本講演の内容はすべて個人の見解であり，所属組織を代表するものではありません

自己紹介

1998年 医師免許取得

家庭医として各地の診療所で勤務
ワクチンに強い関心を持つ

2017年 中部空港検疫所

2020年 新型コロナ水際対応

2021年 長崎大学熱帯医学衛生学ディプロ
マコース修了

※本講演の内容はすべて個人の見解であり，所
属組織を代表するものではありません

※本日の講演にあたり開示すべきCOIはありません



2021年6月25日日本プライマリ・ケア連合学会
でのオンライン講演

本日の内容：150件以上のコロナワクチン臨床研究の整理

1. 新型コロナワクチンの**分類**
2. 新型コロナワクチンの**効果**
3. 新型コロナワクチン接種後の**反応性症状（reactogenicity）とアナフィラキシー**
4. 新型コロナワクチン接種後の**重篤な有害事象**
5. 新型コロナワクチンを**特定の人口集団**に接種する際の検討事項
6. 新型コロナワクチンにまつわる**誤情報（デマ等）の検証**
7. 新型コロナワクチン接種による**制限の解除はどう考えるべき？**

【注意とお願い】

毎週のように新しい研究が積み重なるため、今日の内容の一部は確実に新たな知見に置き換わります。常に最新の医学情報に注視してください

1. 新型コロナウイルスの 分類



1. 2021年7月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチンの製法

mRNAワクチン

- **S蛋白**の設計図部分の遺伝子を人工合成
- ポリエチレングリコール(PEG)で包む
- **ヒトの筋肉細胞が自らS蛋白を作る**

ウイルスベクターV

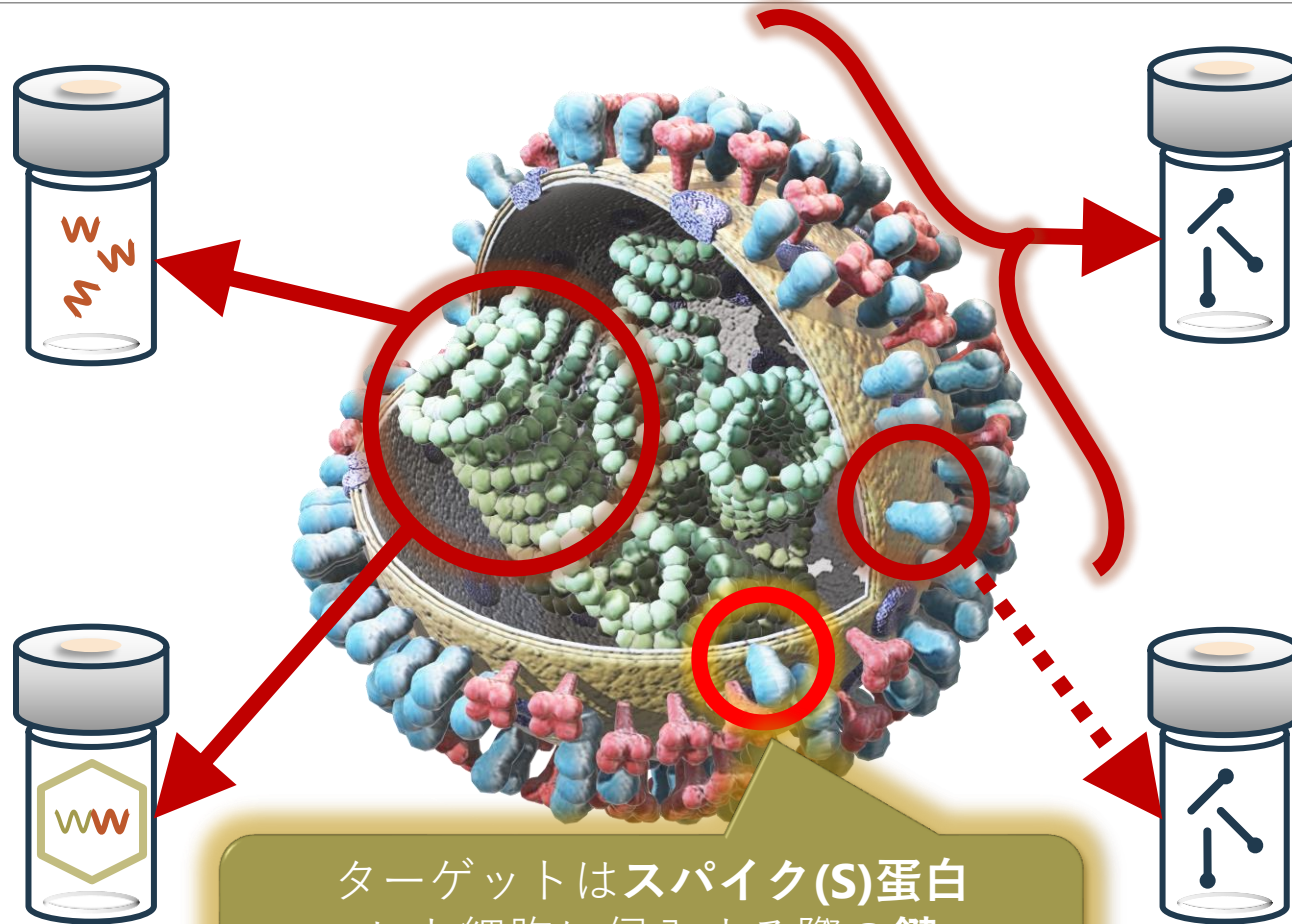
- S蛋白の設計図部分の遺伝子を他の無害なウイルスに組み込む
- **ヒトの筋肉細胞が自らS蛋白を作る**

不活化V

- ウイルスを大量培養し、化学物質で破壊
- 断片を精製し、**S蛋白を含んだ成分**をワクチンとして利用

組み換え蛋白V

- S蛋白の設計図部分の遺伝子を植物専用のウイルスに組み込む
- ウイルスに感染した植物細胞が**S蛋白**を作る
- **S蛋白**を精製して利用



ターゲットはスパイク(S)蛋白
ヒト細胞に侵入する際の鍵
これを封じれば感染を阻止できる

1. 2021年7月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチン一覧

分類	製薬会社（国）	開発名称	投与法	承認済みの国	
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	2回/3週	日, 欧米, イスラエル...>50	世界 総計で 33億回以上 接種 21年7月9日現在
	モデルナ（米）	mRNA-1273	2回/4週	日, 欧米...>20	
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	2回/3週	日, 英, 欧州...>80	
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	単回	米, 英, 欧州...>20	
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	2回/3週	露, アフリカ諸国, ...>60	
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	単回	中, ハンガリー... 6	
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	2回/3週	中, ハンガリー, UAE ...>30	
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	2回/3週	中, UAE. 2	
	シノバック（中）	CoronaVac	2回/2週	中, タイ, ブラジル, ...>20	
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	2回/4週	印, ネパール, ... 12	

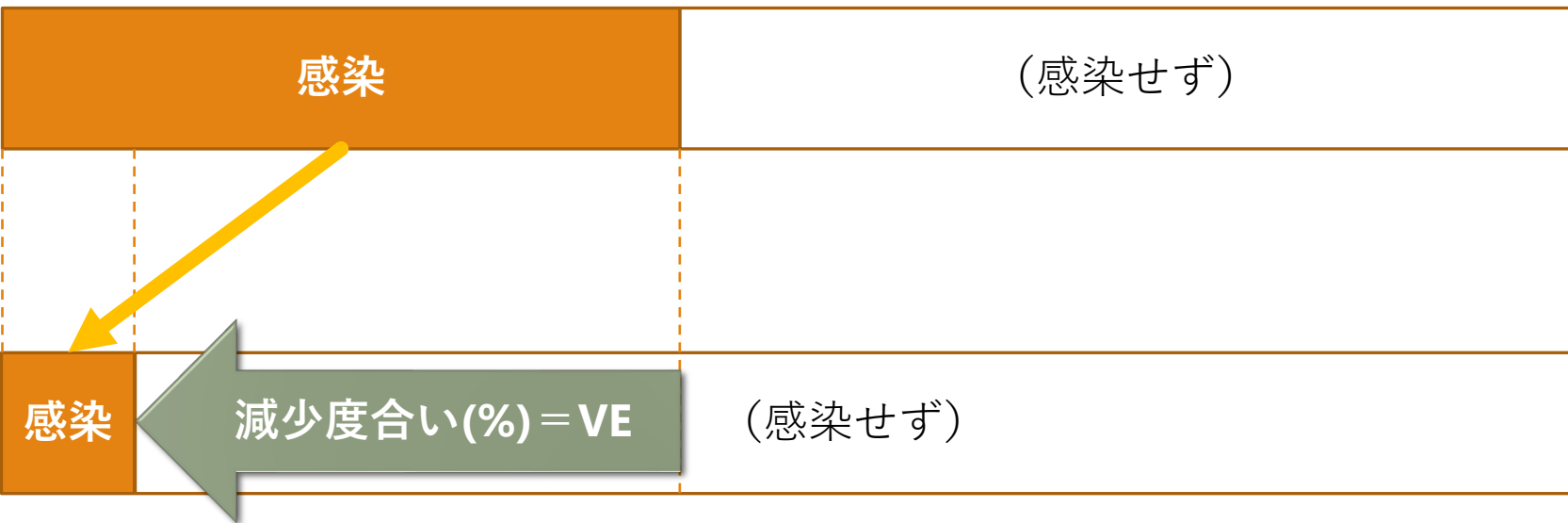
*組み換え蛋白ワクチンは複数が治験第3相中, ごく一部の国でのみ緊急使用承認

2. 新型コロナウイルスの 効果



2. ワクチンの効果 (**VE**) とは

未接種者	感染	(感染せず)
接種済み者	感染	(感染せず)



VE=

vaccine efficacy (治験, RCTの場合)

vaccine effectiveness (その他の研究の場合)

2. 知りたいVE

	未接種に比べて...
発症	症状が出るコロナを予防するか
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか
入院・重症	入院・重症例を予防するか
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか
変異株	種々の変異株も予防するか
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	

2. 治験第3相によるワクチン効果**VE** - 新型コロナ「発症」の予防効果

分類	製薬会社（国）	開発名称	VE	原著論文のDOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0%	10.1056/NEJMoa2034577
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1%	10.1056/NEJMoa2035389
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4%	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	91.6%^{††}	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*現在中国政府発表のみ) ^{††} 2回目接種直前でのVE
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*現在中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	50.65% [†]	([†] 製薬会社プレスリリースのみ)
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78% [†]	([†] 製薬会社プレスリリースのみ)
組換蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	89.7%	10.1056/NEJMoa2107659

2. 現実の市中でのVEは、最初の3種でのみよく研究されている

分類	製薬会社（国）	開発名称	VE	原著論文のDOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0%	10.1056/NEJMoa2034577
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1%	10.1056/NEJMoa2035389
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4%	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	91.6%†	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*現在中国政府発表のみ)
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*現在中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	50.65%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
組換蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	89.7%	10.1056/NEJMoa2107659

2. 現実の市中でのVE ファイザー/モデルナのmRNAワクチン

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て
10.1056/NEJMoa 2101765	2/24	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 120万人	92	87	92	90	—
10.1093/cid/ciab 229	3/10	米国	Historical cohort	ファイザー モデルナ	無症状 受診者 39156人	—	—	—	80	—
10.15585/mmwr. mm7013e3	3/29	米国	Prospective cohort	ファイザー モデルナ	医療職 3950人	—	—	—	—	90
10.1016/S0140- 6736(21)00790-X	4/23	英国	Prospective cohort	ファイザー	医療職 23,324人					86
10.1016/S0140- 6736(21)00947-8	5/5	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 654万人	97.0	97.2	97.5	91.5	95.3

他にも類似の研究結果が
多数出ています

mRNAワクチンは発症・無症・入院・重症のすべてに対して約90%のVE



2. 現実の市中でのVE アストラゼネカのウィルスベクターV

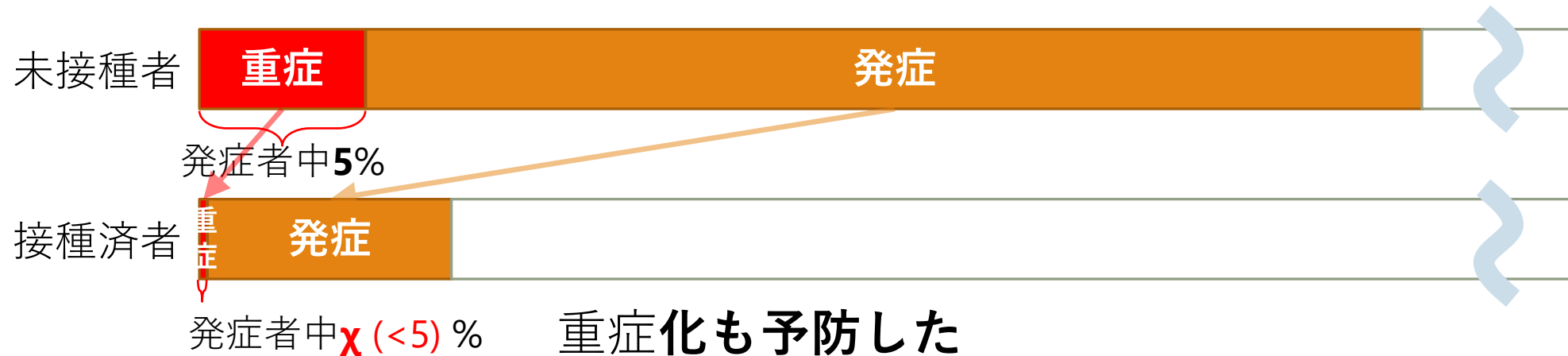
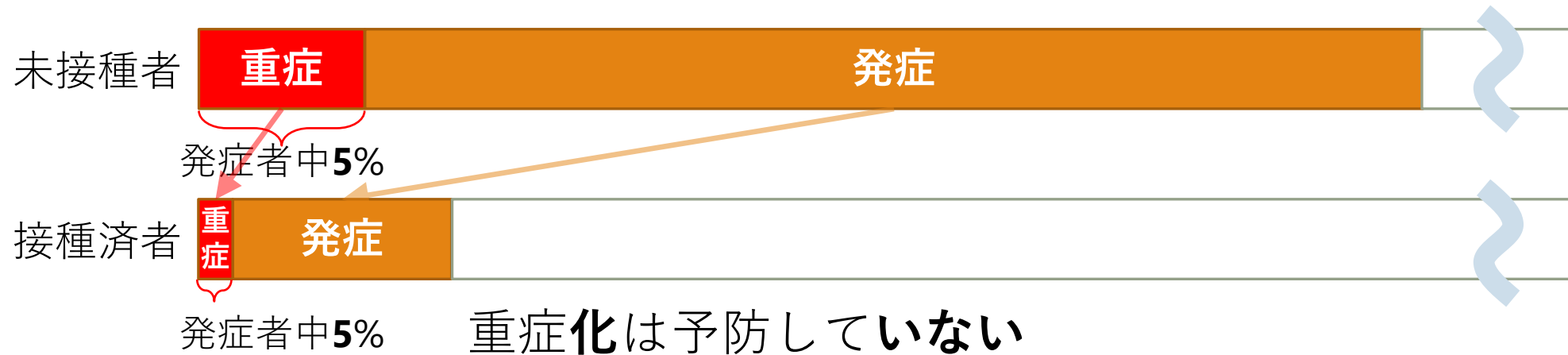
2 回 接 種	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	接種回数	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相 後の追跡	2回	治験参加者 17,178人	63.1	—	—	効果なし	49.5	
1 回 接 種 (2 回 目 前)	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	対象者		7-13 日後	14-20 日後	21-27 日後	28-34 日後	35-41 日後	42日 以降
	10.1016/S0140-6736(21)00677-2	4月	英国	Prospective cohort	一般市民 540万人	入院	68	73	81	88	97	効果 なし
	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	Samples	Outcome	22-30 日後	31-60 日後	61-90 日後	22-90 日後 総計	91-120 日後	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相 後の追跡	治験参加者 17,178人	発症	76.7	72.8	78.3	76.0	効果なし	
						無症状陽性	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	
						陽性全て	62.3	56.3	79.4	63.9	NS	

アストラゼネカワクチンの2回接種による市中でのVEは概ね50-60%程度
アストラゼネカワクチンの1回接種による市中でのVEは概ね60-70%だが、最長3ヶ月まで

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	

2. 重症「化」の予防とは？



2. ワクチンは少なくとも**高齢者**の重症化（入院・死亡）は予防する

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	診断14日以内の入院	診断21日以内の死亡
10.1136/bmj.n1088	5/13	英国	Test negative case control	ファイザー 1回目14日後	陽性の 80歳以上 9,942-12,376人	ハザード比 0.57	ハザード比 0.49
				アストラゼネカ 1回目14日後	陽性の 80歳以上 9,580人	ハザード比 0.63	—

接種済で感染した人の入院・死亡リスクは
未接種で感染した人の入院・死亡リスクよりも**低かった**

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発熱 ≥38℃	発熱様 症状	ウイルス 検出
10.1056/NEJMoa2107058	6/30	米国	Prospective cohort	<ul style="list-style-type: none"> ファイザー モデルナ 	医療従事者等 3,975人 毎週鼻咽頭PCR での 陽性者	58% 減少	6.4日 短縮	40.2% 減少 6.2日 短縮

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	

2. 接種済み者と同居する未接種者の感染の減少

DOI	発表時期	国	デザイン	対象者	ワクチン	未接種同居家族の感染
10.1101/2021.03.11.21253275	3/21	英国	Historical cohort	先行接種した医療従事者の同居家族 194,362人	ファイザー アストラゼネカ	ハザード比 0.43-0.50
10.1056/NEJMc2107717	6/23	英国	Historical cohort	同居家族が接種した 970,128人	ファイザー	オッズ比 0.52
					アストラゼネカ	オッズ比 0.54

2. イスラエルの研究 成人接種割合と未接種小児感染の変化

イスラエルでの**ファイザー**ワクチン大規模接種後データ

- DOI: 10.1038/s41591-021-01407-5
- 2020年12月-2021年1月の接種進行度合いと、流行がピークだった同1-2月の未接種者感染を比較

成人（16-50歳）の**接種進行が速い**ほど、**未接種小児（<16歳）の感染は速く減少した**

- 住民感染割合が10%未満の（＝自然免疫が低い）177町村のデータを解析
- 接種開始早期の3週間(a)とその次の3週間(b)それぞれでの成人接種割合から「**地域ごとの接種進行度**」を算出
- 集団免疫が期待できる時期を考慮して28日ずつズラした時期（aの28日後とbの28日後）それぞれでの未接種小児の感染割合から「**地域ごとの未接種小児感染率の変化**」を算出
- 結果：「**接種進行度が速い**地域ほど、**未接種小児の感染率は速く低下した**」

地域内の**接種割合が高くなる**ほど**未接種者が感染しにくくなる**＝**集団免疫**

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	

2. 現実の市中でのVE 変異株への効果

ファイザーは $\alpha \cdot \beta \cdot \delta$ で従来株に近いVE,
アストラゼネカは $\alpha \cdot \delta$ で従来株に近いVE
(モデルナの変異株VEは検証されていないが、理論上はファイザーと同様の期待)

WHO新名称	Pango 系統名称	いわゆる...	DOI	研究デザイン	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
アルファ α	B.1.1.7	英国株	10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 89.5 重症: 100	—	—
			10.1101/2021.05.22.21257658	Test negative case control	陽性全て: 93.4	—	陽性全て: 66.1
ベータ β	B.1.351	南ア株	10.1056/NEJMoA2102214	RCT	—	—	効果なし
			10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 75.0 重症: 100	—	—
ガンマ γ	P.1	ブラジル株	(VEを検証した研究は見つからず)	—	—	—	—
デルタ δ	B.1.617.2	インド株	10.1101/2021.05.22.21257658	Test negative case control	陽性全て: 87.9	—	陽性全て: 59.8
			10.1016/S0140-6736(21)01358-1	Test negative case control	陽性全て: 79	—	陽性全て: 60

2. 現実の市中でのVE デルタ株VEが60%台という報道？

2021年7月6-7日にかけて**2ヶ国保健省**が**デルタ株VEが60%台**だと発表したとの報道あり

- イスラエルおよびシンガポール
- ファイザーワクチンについての検証

いずれも行政府の発表であり**医学論文**化されていないため**判断保留**

- 行政発表は必ずしも医学的に厳密な検証とは限らない（いわゆるgray literature）
- Peer-reviewed journalに論文として掲載されるまでは判断保留

先の研究との乖離？

- 仮説1：研究を繰り返した場合に観察される結果のバラツキの範囲内
- 仮説2：接種済み者体内でのワクチン効果の自然減衰を見ている可能性

2. 知りたいVEまとめ（日本使用分）

	未接種に比べて...	mRNA	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	（効果なし）
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減	半減
変異株	種々の変異株も予防するか	まずまず	一部減弱
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	



【注意】 ワクチンが「今の波」を減少させる訳ではない？

流行中の接種で感染拡大を阻止できる条件

- 接種対象者が**限定的**で素早く接種完了できる
 - 例) 定期接種対象者のうち未接種者のみ（麻疹等）， 接触者のみ（エボラ等）
- **曝露後接種**の効果がある
 - 病原体の潜伏期間 \geq ワクチン効果の発現期間（水痘等）

早期に接種が進んだ国の流行カーブ低下は**複合的な要因**か？

- ロックダウン等の**NPI (non-pharmacological intervention)** の効果
- **季節変動**；2020年も多くの国で5-6月に減少傾向にあった

ワクチンの効果は「**次の波が小さめで済む**」ことで発揮される？



【注意】 接種後のIgG抗体検査は無駄...

市販のIgG抗体キットの精度の問題

IgG値がワクチンによる上昇かその他の理由による上昇か区別できない

- 接種前のIgG値を測定していない

IgG値が感染防御を反映している保証がない

仮にIgG値が低かったとして、次の一手がない



2. VEを免疫学的指標で代替測定できないのか？ → **Correlates of protection**

VEはあくまでも**実際の感染者数減**を測定

- 臨床研究に莫大なコスト
- 流行が終息すると測定不可能に

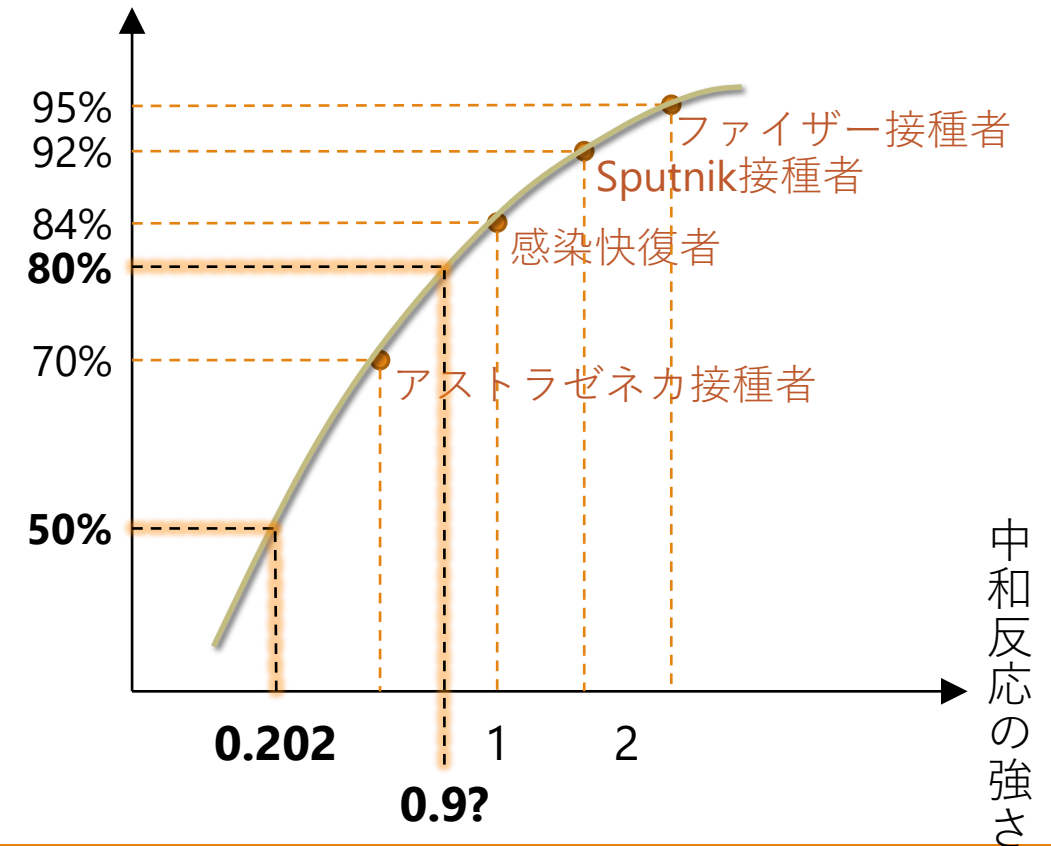
流行終息前に**VEと連動する免疫学的指標**
(抗体価等) を確立する必要あり

- Correlates of protection**

ようやく新型コロナでも確立 (5月17日)

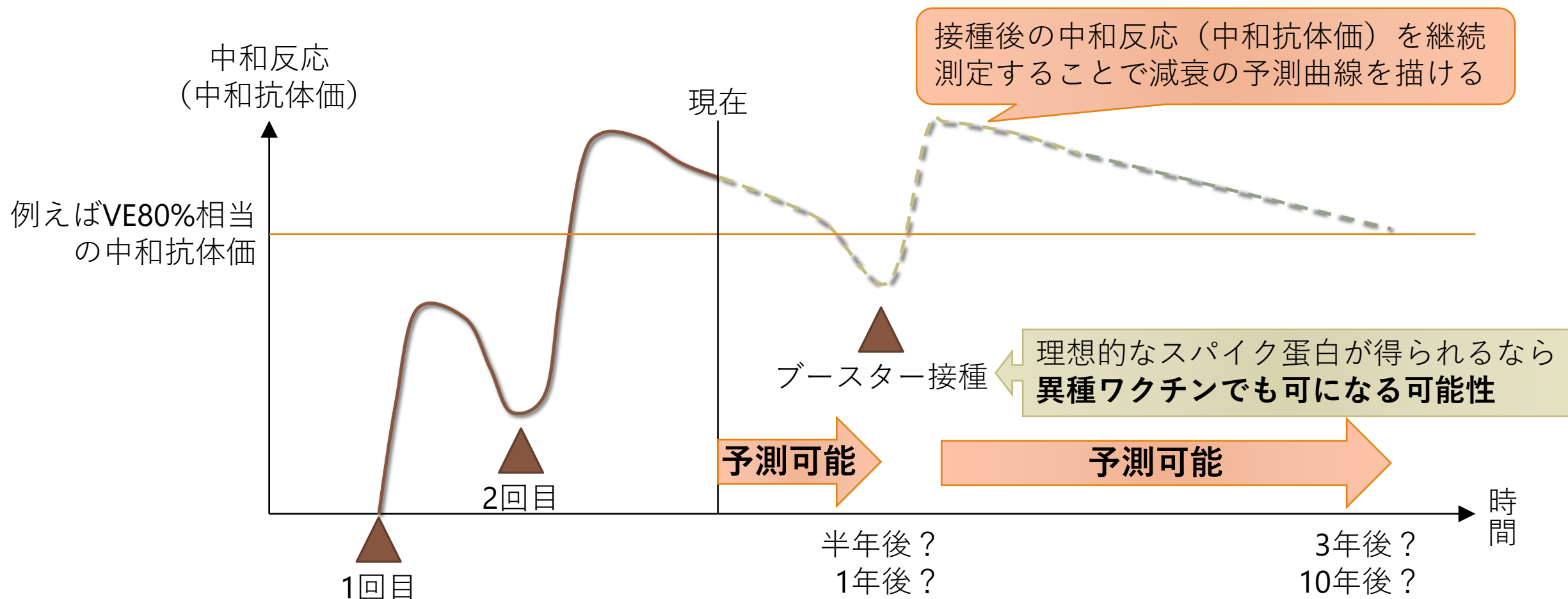
- DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
- 感染快復者の感染阻止 (いわばVE) は**84%**
 - DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9
- 感染快復者血清の中和反応を基準 (1) とした場合,
50%感染阻止が得られるのは中和反応**0.202**

感染阻止率 = VE





2. VEを中和反応(中和抗体価)で代替測定可→ブースター時期/持続の推定



3.

反応性症状 (reactogenicity) と アナフィラキシー



3. 反応性症状 (reactogenicity)* とは ワクチンに対する人体の自然な反応

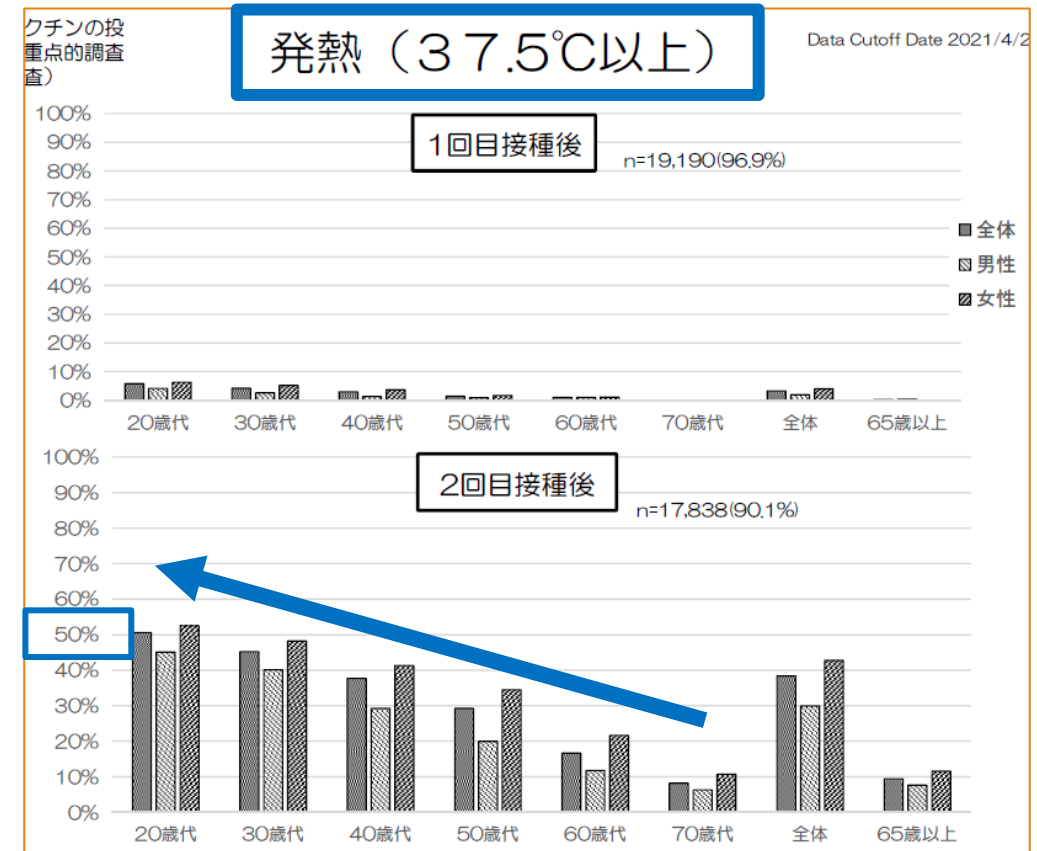
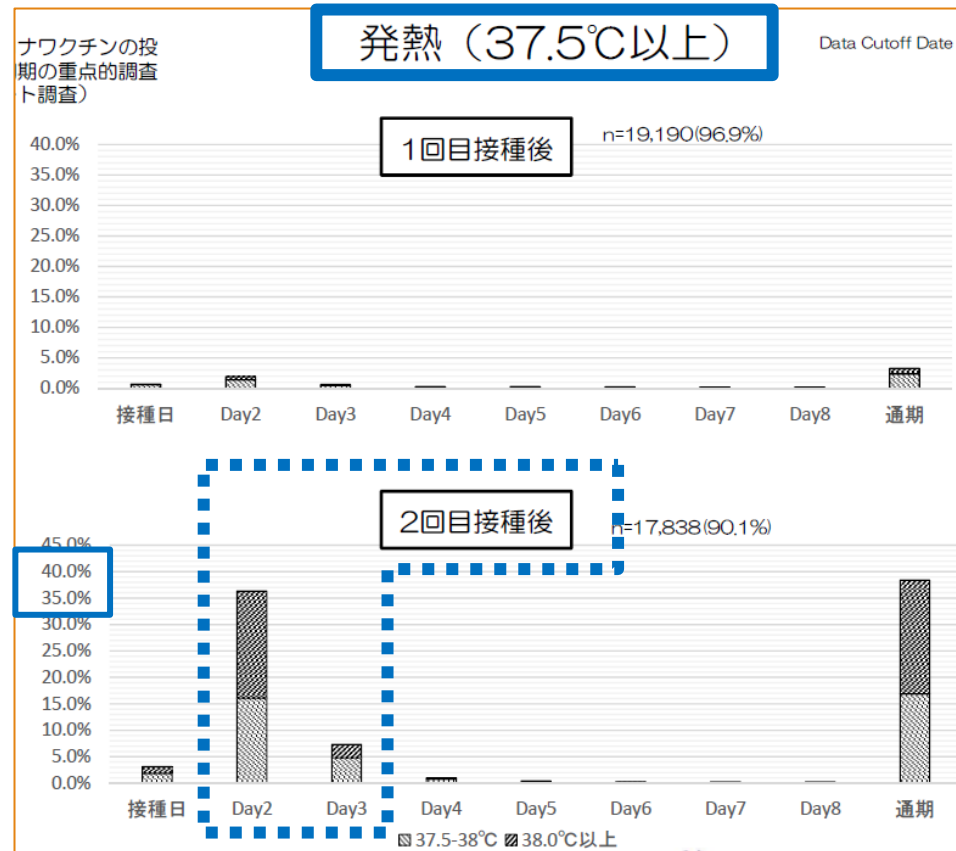
「反応性症状 (reactogenicity)* とは、接種のすぐ後に生じる**ワクチンに対する炎症反応**による症状」

- DOI: 10.1038/s41541-019-0132-6
- *「反応性症状」という訳語は守屋による創作です；現時点で定まった日本語訳はありません
- もちろん「副反応」の一つです

接種部位の局所症状と、全身症状の両方を含む

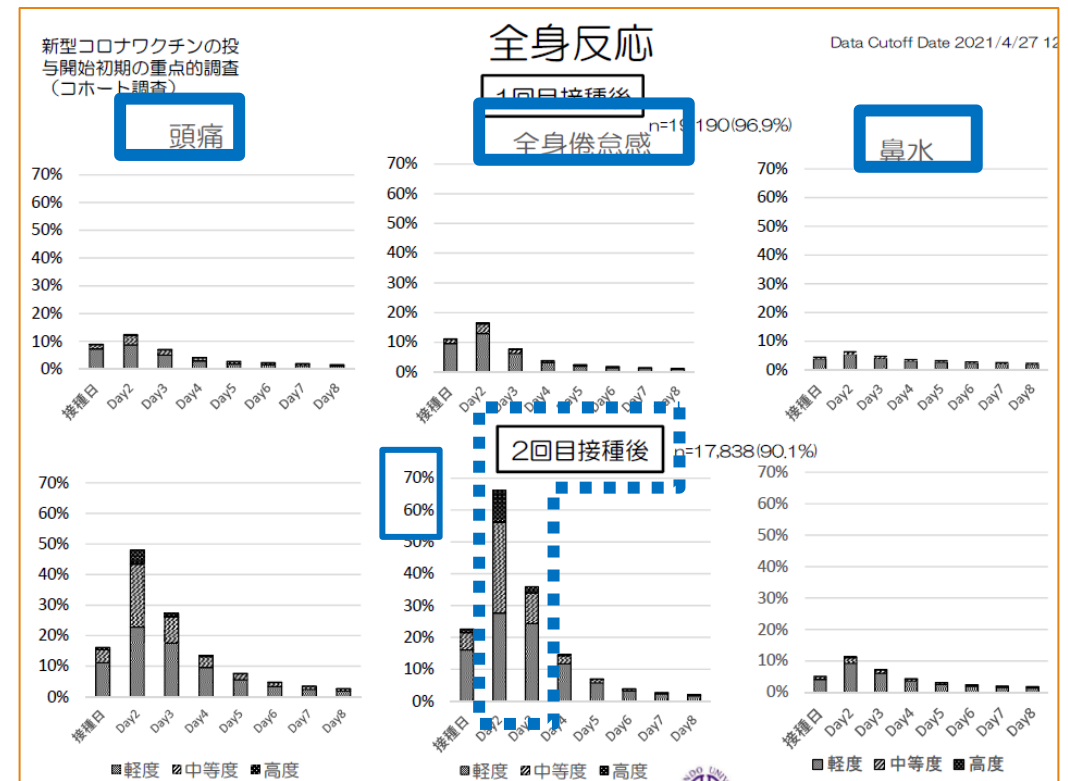
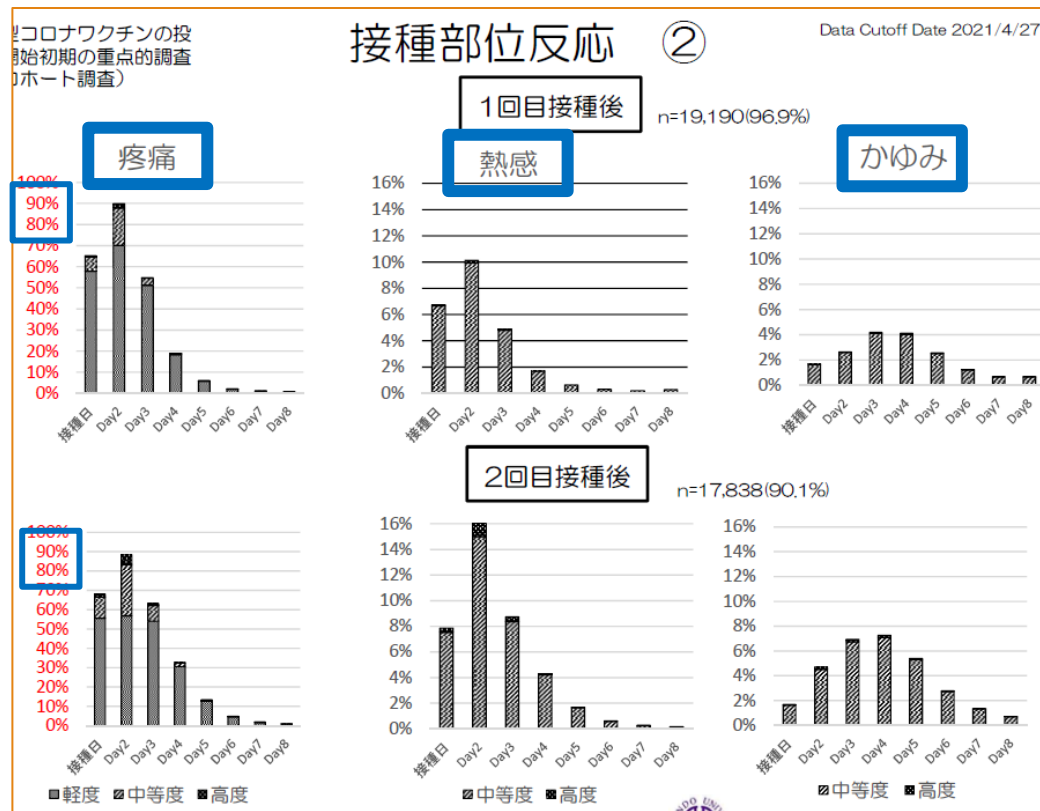
- **局所症状**：疼痛，発赤，腫脹，硬結，所属リンパ節腫脹など
- **全身症状**：発熱，筋肉痛，関節痛，頭痛，発疹など
- **起きて当然の症状**で，ワクチン開発段階から予測されていたこと
- **起きなくても免疫はちゃんとつきます！ご安心を！**

3. 日本でのreactogenicityの頻度



厚生労働省2021年4月30日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

3. 日本でのreactogenicityの頻度



厚生労働省2021年4月30日現在公表データ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

3. モデルナワクチンによる遅延過敏性皮膚反応「モデルナ・アーム」

ほぼモデルナワクチンだけ；

- ファイザーワクチンでも稀にあり

1.1-2.0%；殆どが女性；若年でより高頻度

- 1回目>2回目；2連続発症も珍しくない

境界明瞭で比較的大きな紅斑

- 接種部位の周辺～離れた部位

典型的には接種**7-8日後**（2-14日）

- Reactogenicity消失後

発症から3-6日（1-21日）で自然治癒

皮膚病理所見：

遅延またはT細胞性遅延過敏反応

1回目で生じても2回目接種は全く問題ない

- アナフィラキシーとは関係ない



1回目接種後



2回目接種後



DOI:10.1056/NEJMc2102131
10.1016/j.jaad.2021.03.092
10.1001/jamadermatol.2021.1214
10.1093/cid/ciab518/6291929

3. コロナワクチンによるアナフィラキシー

DOI	ワクチン	頻度	主要なアレルゲン
10.1001/jama.2021.1967	ファイザー	100万接種あたり 4.7件	ポリエチレングリコール (PEG)
	モデルナ	100万接種あたり 2.5件	ポリエチレングリコール (PEG)
論文文化なし	アストラゼネカ	100万接種あたり数件?	ポリソルベート80
論文文化なし	他のコロナV	不明	ー
10.1016/j.jaci.2015.07.048	不活化インフルエンザワクチン	100万接種あたり 1.3件	鶏卵由来の蛋白 (オボムコイドなど)

- **若年女性**は他の世代・性別に比べてmRNAワクチンによるアナフィラキシーが生じやすい傾向
 - **化粧品にしばしば含まれているPEG**との関連が示唆されている；未確定

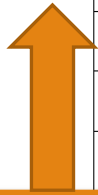
3. 日本でのファイザーワクチンによるアナフィラキシー（モデルナ未）

2021年7月7日薬事審議会資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802340.pdf>

100万接種中**7件**（←4/9報告 **72件**）

アナフィラキシー
と考えられるもの



【ブライトン分類レベル】	報告件数	1回目接種時	2回目接種時
1	67 件	56 件	11 件
2	207 件	159 件	48 件
3	15 件	14 件	1 件
4	1297 件	993 件	304 件
5	46 件	29 件	17 件
合計	1632 件	1251 件	381 件

結果的にアナフィラキシーではなかったものの、
トータルで**2.4万接種中1件程度**の緊急医療対応
→1日**1,000人**の接種会場で1ヶ月に1回強；十分な備えを！

解釈に注意

接種対象者が**医療従事者**（＝若年女性が多い）から**高齢者**に拡大するにつれ**相対的に頻度が低下**

医療従事者は報告が多い

- DOI:10.1001/jama.2021.3976
- Mass General Brigham (MGB)の医療従事者100万接種中**247件**（！）

日本の事例**289例中271例 (93.8%)**が女性

- CDC報告，MGB研究でも**90%以上**が女性
- 化粧品とPEGとの関連性が示唆；未確定
- 女性，特に若年女性の接種では十分な接種後観察と必要時の緊急対応を

4. 重篤な有害事象



4. 重大な事案の報告時には要注意 接種後有害事象・副反応・紛れ込み

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたもの全て**

副反応

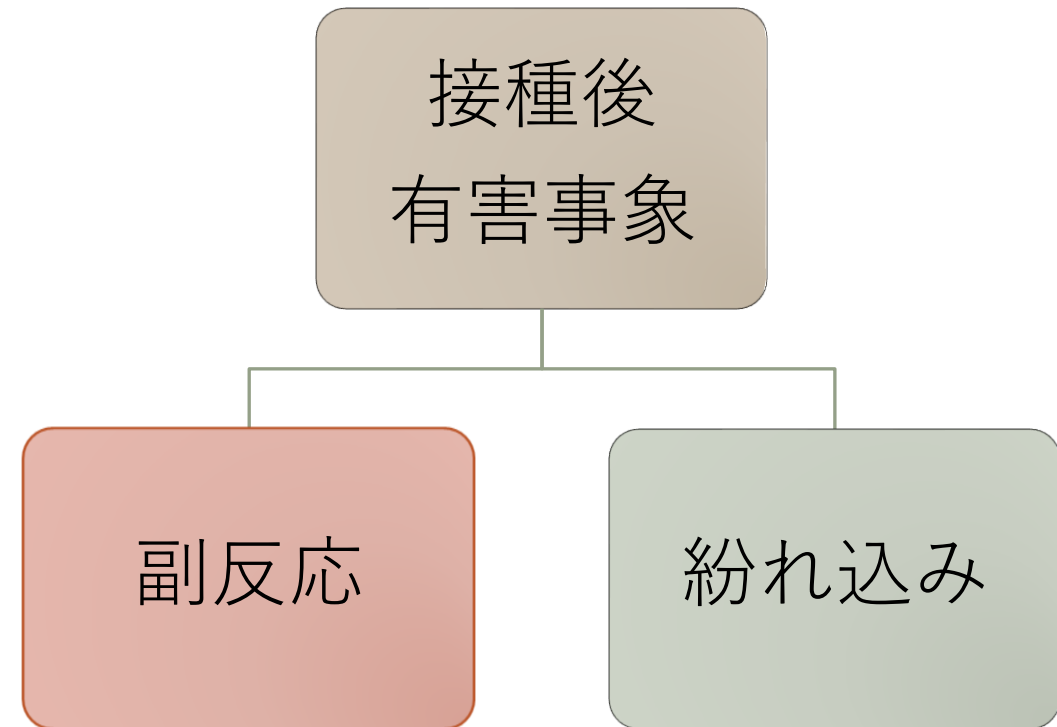
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できない**と判断されたもの

紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何かが報告/報道されたときは要注意

- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



4. 日本における接種後死亡の報告 厚生労働省が頻繁に情報更新

○ 予防接種後開始後より今回の審議会（6月27日時点、131日間）までに、ファイザー社ワクチン接種後に死亡として報告された453例のうち、年齢及び症状の概要に記載された死因等は以下のとおりであった。

<年齢別>

65歳以上 420例、65歳未満 31例、年齢記載なし 2例

<症状の概要に記載された死因等(括弧内は65歳未満(内数))>

心不全	58例(3例)	窒息	10例(0例)
虚血性心疾患	41例(4例)	静脈血栓症	9例(2例)
出血性脳卒中	37例(9例)	心タンポナーデ	8例(1例)
肺炎	37例(0例)	呼吸不全	8例(0例)
心肺停止	34例(3例)	アナフィラキシー	7例(0例)
大動脈疾患	19例(1例)	溺死	6例(1例)
虚血性脳卒中	18例(1例)	消化管出血	6例(0例)
老衰	17例(0例)	多臓器機能不全症候群	5例(0例)
敗血症	13例(0例)	不明	90例※(4例) ※年齢記載なし1例を含む
不整脈	10例(3例)		

その他 状態悪化、心停止、心臓死、循環虚脱（年齢記載なし1例を含む）、急性腎障害、血小板減少関連疾患、血栓性血小板減少性紫斑病、脱水、肺出血、慢性腎臓病等

※1 同一症例に複数の死因等の記載がある場合は、いずれも計上している。

※2 65歳未満の接種者数・接種回数：医療従事者等の推定接種者数（6月27日時点）5,713,467人、推定接種回数 10,403,426回接種

※3 系統的に死因等を計上するにあたり、死因等の記載を対応するMedDRAに再分類の上、計上している。なお、マラスムスは老衰に変更して記載している。

※4 上記は、死亡として報告された事例数の1%を超えた5例以上の死因等について記載し、状態悪化、心停止、心臓死、循環虚脱（年齢記載なし1例を含む）については、具体的な疾患を想定できないものとしてその他とした。

※5 2021年6月23日の資料1-5-1において「心不全」（65歳未満）として計上した1例は「虚血性心疾患」の誤りであり、修正の上計上した。

○ なお、武田/モデルナ社ワクチン接種後に死亡として報告された94歳女性1例の死因等は、出血性脳卒中であった。

詳細を知り得ない我々が因果関係を
安易に推測・断定するべきではない

亡くなられた方とご家族に心からのお悔やみを申し上げます

453死亡事例中、

- 7件は因果関係否定
- **1件は因果関係「否定できず」**
- その他は因果関係の評価困難
 - 死亡時の病理解剖や画像等の情報が不足

現時点でワクチンによる死亡だとは判断されていない

米英との接種後死亡頻度比較

- 日本 11.6件/100万回接種
- 米国 8.2件/100万回接種
- 英国 15.1件/100万回接種

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802395.pdf>

4. 7月7日薬事審議会の「α」事案： 2人の異なる担当医師が異なる報告？

γ	<p>くも膜下出血が直接の死因であるかを判断するための情報が不足している。発症時以降の画像所見は報告されておらず、一旦は名前が言えるまで改善した意識レベルが、再び低下した時点における頭蓋内の状態は不明である。死亡直前に出現した水頭症および頭蓋内圧亢進症状については、詳細な情報がなく、画像検査が実施されたかどうか不明である。くも膜下出血発症後3-4週間で生じることがある正常圧水頭症とは異なる印象であるが、水頭症を説明するその他の病態は報告されていない。頭蓋内圧亢進の原因については、尿毒症による脳浮腫の可能性が考えられる。</p> <p>血小板減少が影響した可能性が考えられる出血所見は、発症時のくも膜下出血と黒色吐物のみであり、その後の致死的な出血は報告されていない。しかしながら、血小板減少によって腎不全に対する治療が実施困難となり、尿毒症で死亡した可能性を考えると、血小板減少が本症例の経過および死亡に影響していると言える。ワクチンと血小板減少の因果関係は不明である。</p>	α、γ	<p>血小板減少はα、その他のPTはγ。ワクチン接種後の血小板減少の原因としては、ワクチン自身の関与よりも、接種時の身体状態に問題があったのではないかと推測されるが、ワクチンが誘因になった可能性は否定できない。また、血小板減少と死亡との直接的な関連性は不明である。</p>
---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

↑
6月23日薬事審議会時点で先の担当医師が先行報告していた内容？

真逆

↑
7月7日薬事審議会時点で後の担当医師が追加報告していた内容？

このことからわかるように、**有害事象報告後の早期の段階では情報は不明確**
症例が複数集積されて初めて因果関係が推定されることもしばしばある

4. ウイルスベクターワクチン接種後血栓症 Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (**VITT**)

DOI	ワクチン	臨床所見	発症数 (死亡数)	年齢性別	発症時期
10.1056/NEJ Moa2104840	アストラ ゼネカ	殆どが ・脳静脈洞血栓症 ＋血小板減少症 ・血小板 1万-12万 ・血小板第4因子ヘパ リン複合体抗体陽性	11 (5)	22-49 歳 11人中 9人女性	1回目 5-16日後
10.1056/NEJ Moa2104882	アストラ ゼネカ		5 (2)	32-54 歳 5人中 4人女性	1回目 7-10日後
10.1056/NEJ Moa2105385	アストラ ゼネカ		23 (7)	21-77 歳 23人中 14人女性	1回目 6-24日後
10.1001/jam a.2021.7517	ジョンソ ン ²		12 (3)	18歳以上60歳未満 12人全員女性	単回接種 6-15日後

- ・ 関連が報告されているのは**ウイルスベクターワクチンのみ**；**mRNA後のVITT報告はない**
- ・ 詳細な原因や病態生理は未解明；ウイルスベクターV内の蛋白質？ベクターウイルス自体？
- ・ 発症頻度≒**1-4：10万接種** ⇔ 一般人口での脳動静脈洞血栓症 **0.22-1.57：10万人**

4. mRNAワクチンによる重篤な有害事象の可能性は？

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）およびベル麻痺の関連が示唆されたが、現時点では否定的

- **ITP** - DOI: 10.1002/ajh.26132; **ベル麻痺** - DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2219

mRNAワクチンは少なく見積もっても**5億回**接種済み

5億回接種時点で、稀な有害事象が今後初めて報告される可能性は？

- 「1,000万分の1の極めて稀な有害事象が、5億回接種中に1件もない確率」
$$= \left(1 - \frac{1}{10 \text{ million}}\right)^{0.5 \text{ billion}} = 1.93 \times 10^{-22} \dots \text{ほぼゼロ} \rightarrow \text{1,000万分の1でも今頃報告されているはず}$$
- mRNAワクチン接種**全体での重篤有害事象**はおそらく今後も発見・報告される可能性は低い
- ただし、**特定の人口集団での重篤有害事象**は今後発見・報告される可能性が残されている

4. ファイザーワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎等

DOI	発表時期	報告国	病態	年齢性別	発症時期	病原体検査*	経過
10.1016/j.vaccine.2021.05.087	5/28	イスラエル	ファイザー後心筋炎6例 (MRI診断)	16-45歳 中央値22 全例男子	5例: 2回目 3日以内 1例: 1回目 16日後	全例病原体検出なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1542/peds.2021-052478	6/1	米国	ファイザー後心筋炎6例 心筋心膜炎1例 (MRI診断)	14-19歳 全例男子	全例: 2回目 4日以内	5例は病原体検出なし 1例は病原体検査記録なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1001/jamacardio.2021.2833	6/29	米国 軍人†	両mRNA後心筋炎23例	20-51歳 中央値25 全例男子	20例: 2回目 4日以内 3例: 1回目	13例で病原体検出なし 10例検査せず	全例軽症 対症療法で 軽快

†各10万接種中...全接種**0.82**, 2回目**1.88**, 軍人2回目**3.49**, 男性軍人2回目**4.36**; 平時期待値**0-52/10万人**

*新型コロナ, アデノ, エンテロ, コクサッキー, パルボB-19, インフルエンザ, パラインフルエンザ, ヒトメタニューモ, RSV, Epstein-Barr, サイトメガロ, B型肝炎, マイコプラズマ, クラミジア, 百日咳, 等

4. そもそも新型コロナ感染による 思春期・若年成人での心筋炎

DOI	発表 時期	疫学
10.1001/jamacardio.2021.2065	5/27	コロナ感染の米国大学運動部員1,597人（男子60.4%）中, MRI確定心筋炎 37例=2.3% ；うち 有症9例・無症28例 ； 27例（73.0%）が男子 ※年齢分布の記載なし

日本におけるレジストリデータ

- ・新型コロナウイルス感染後心筋炎関連事象：感染者10万人あたり男性104.8人・女性60.7人

米軍人での発症頻度は平時期待値を上回っていない

- ・コロナ感染による心筋炎リスクと比較して、**接種を控える理由は乏しいか**

4. mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する政府機関の見解

米国CDC 2021年6月23日付アナウンス

- 同年4月以降、16歳以上思春期・若年成人の男子でmRNAワクチン接種後心筋炎等が報告されている
- 症状消失後には日常生活に復帰できている；スポーツ復帰は担当医とよく相談を
- **感染による種々のリスクを考慮すると、今でも思春期・若年成人への接種を推奨する**
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>

厚生労働省2021年6月23日付薬事審議会資料

- 感染後に入院を要する症例での心筋炎関連事象の頻度は、接種後の頻度に比較して相当程度高い可能性
- **接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められない**；引き続き検討を継続する方針を提示

5. 特定の人口集団



5. 安全性および効果の検証が進んでいる人口集団

人口集団	DOI	概要
妊婦 授乳婦	10.1056/NEJM oa2104983	妊婦への mRNA ワクチン接種後の 妊娠合併症 および 胎児異常 の頻度は、 コロナ流行前の頻度 に比べて変わらなかった
	10.1001/jama.2 021.5782	授乳婦への ファイザー ワクチン接種後の 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 し、授乳婦・授乳児共に 重篤な有害事象 はなかった
	10.1001/jama.2 021.7563	妊婦および授乳婦への mRNA ワクチン接種後の 臍帯血 および 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 した
小児 \geq 12歳	10.1056/NEJM oa2107456	12歳以上小児 で中和抗体上昇は 成人以上 であり、実薬群で 発症者はゼロ だった（ VE 100% ）；重篤有害事象は増えなかった ※思春期の心筋炎はさらなる情報更新に注意
超高齢者	複数の研究	85歳以上の超高齢者を含む複数の研究が 効果と安全性を立証済み

5. 安全性および効果の検証が進んでいる人口集団

人口集団	DOI	概要
既感染者 ※接種推奨	10.1016/S0140-6736(21)00675-9	コロナ既感染者の 再感染リスク は未感染者の初感染リスクよりも 84%低下 （※⇔未感染者のmRNAワクチンによるリスク減少は約95%） → コロナ既感染者はmRNAワクチン接種済者よりも感染リスクが高い
	10.1056/NEJMc2101667	コロナ既感染者は ファイザーワクチン を 1回接種 しただけで、 未感染者が2回接種した場合と同程度の抗体上昇 があった
	10.1016/j.eclinm.2021.100914	コロナ既感染者に ファイザーワクチン を接種した場合の反応性症状は未感染に比べて、 1回目は有意に多く、2回目は有意に少なかった

既感染者も積極的に接種を
感染判明からは「念のため」4週間程度空けるのが「無難」

5. 安全性および効果の検証がまだ十分ではない人口集団

人口集団	DOI	概要
免疫抑制状態	10.1053/j.ajkd.2021.05.004	腎または膵移植後で2回接種済み後の感染頻度は、健康者の2回接種済み後の感染頻度に比べて概ね10倍程度高く、接種後の感染により重症化し死亡した症例もあった
	10.1001/jama.2021.7489	固形臓器移植後の患者に2回接種しても、概ね半数は十分な抗体上昇が得られなかった
担癌状態	10.1016/S1470-2045(21)00155-8	免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者へのファイザーワクチン接種で重篤な有害事象は増えなかった
	10.1016/j.annonc.2021.04.019	固形悪性腫瘍治療中の患者へのファイザーワクチン接種後の抗体上昇は、健康成人に比して有意に低下した

免疫抑制状態には様々な原因や薬剤の関与があり、悪性腫瘍にも様々な疾患と治療法の組み合わせがあるため、特定の疾患・特定の治療における効果と安全性は未確立のものが殆ど

5. それぞれの接種を検討するには十分なコミュニケーションが必要

例えば**妊婦・授乳婦**では...

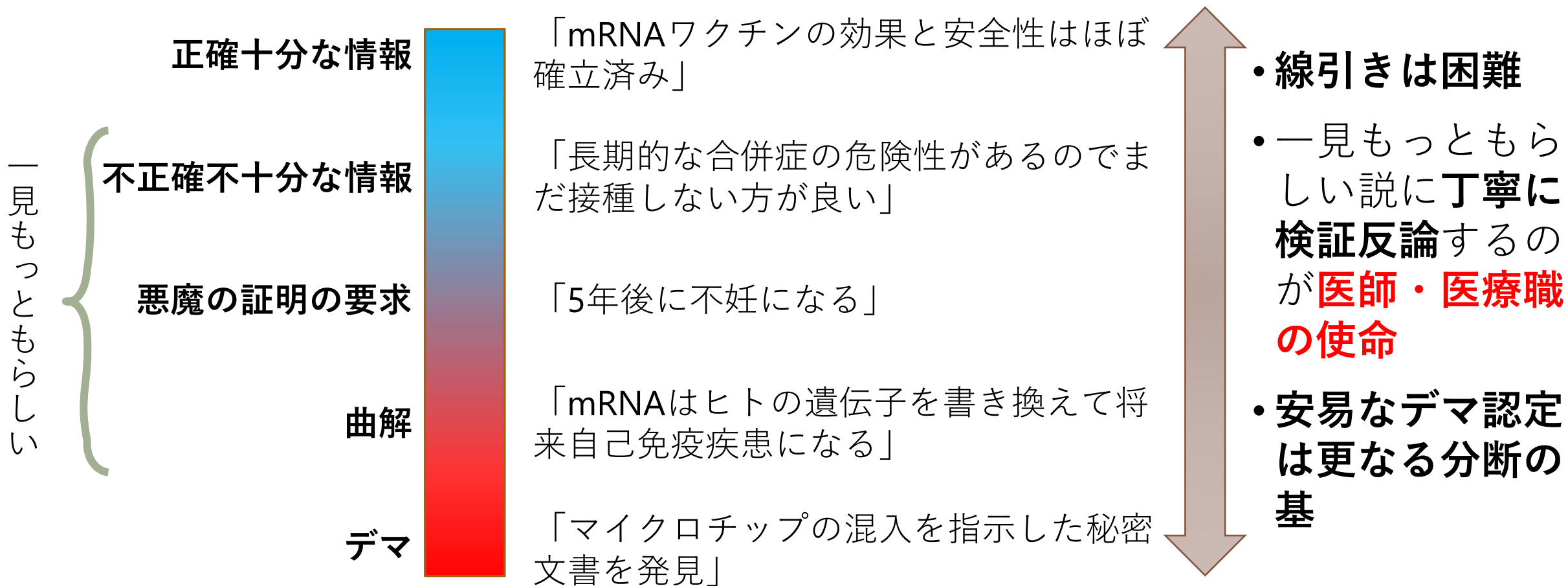
- 「概ね安全であることがわかってきていますが、**妊娠・出産には元々合併症や先天異常が一定の割合で起き、授乳児も元々病気にかかりやすい月齢です。**接種後にもしも合併症などが起きても安易にワクチンと結び付けず、医師の診察をしっかりと受けてくださいね」
- 「接種を決断する時には、ご自分だけで決めず、**産婦人科主治医とともに、父親に当たる男性やご実家のご家族等**とも十分に話し合うことをお勧めします」

例えば**免疫抑制状態や担癌状態**の方には...

- 「コロナに**感染しやすく重症化しやすいこと、ワクチンの効果が十分得られない可能性があること、未発見の接種後有害事象**の可能性があること、**反応性症状が治療スケジュールに影響する**可能性があることなど、様々な要素を天秤にかけて判断する必要があります。**主治医の先生と十分相談してください**」




6. 誤情報の検証

6. 誤情報の分類 (※守屋の個人的解釈)



6. 誤情報に関わる人々 (※守屋の個人的解釈)

過去の辛い個人的な医療体験から全般的な医療不害に陥ってワクチン忌避を唱える方も

	行動	意図・背景	対策
悪意ある 創作者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報を意図的に創作, 拡散 	<ul style="list-style-type: none"> 国家レベルの情報攪乱⁺ 自己の経済的利益 (商品・書籍・動画収入) 歪んだ承認欲求 	<ul style="list-style-type: none"> 国家情報攪乱を除き, ごく一握り 創作者の行動変容は不可能
正義の 拡散者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報を信じ込み積極的に拡散 SNS囲い込み 	<ul style="list-style-type: none"> 強い正義感 and/or 同調圧力 「秘密」に触れる高揚感 科学的思考/トレーニングの不足・欠如 	<ul style="list-style-type: none"> 直接アプローチは困難 (SNSブロック/炎上) カウンターとして正情報を積極発信 学生からの継続教育
不安懷疑の 受領者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報に半信半疑→周囲に相談 (= 間接的な拡散) 	<ul style="list-style-type: none"> 副反応/有害事象への漠然とした不安 正情報へのアクセスの不足・欠如 	<ul style="list-style-type: none"> 正情報および不安解消情報を積極発信 身近な医療職として適切に個別対応

⁺欧州対外行動局 (EU外交機関) 特別報告書2021年4月28日: 中露による西側ワクチンの不当情報攪乱
April 28, 2021 EEAS SPECIAL REPORT UPDATE ©2021 守屋章成 MORIYA Akinari

6. 長期的な安全性の懸念？

ワクチンによる副反応は**理論的に接種後4-6週まで**

- ワクチンによる免疫応答の持続は最長で4-6週間；副反応もその期間にしか理論上あり得ない
- ワクチンとして投与された物質の生体内寿命は**数分～数日～数週**
- 長期的副反応を生じるためには、投与物質に細胞遺伝子修飾，細胞内・組織内蓄積，免疫逃避，肝代謝・腎排泄回避などの分子機構が必要；ワクチンはそんなことが起きないように設計している
- **mRNAがヒト細胞核内で逆転写されることはあり得ない**

既存ワクチンによる接種数ヶ月後以降に出現する直接的な有害事象はない

- 接種後4週以内に発症した副反応による障害の長期残存はある（VAPP等）
- DengvaxiaによるADE示唆のみが長期有害事象と言えるが，疫学的な関連のみで，個体内の因果関係は証明困難
- ADEの観点では，mRNAワクチン・アストラゼネカワクチンはむしろ重症**化**すら減らしている

6. 長期的な安全性を心配する方への説明

理論的に

- ワクチンの副反応は理屈として接種後4-6週以内しか起きません
- コロナワクチンの成分は体内で数日後には分解されてしまいます
- コロナワクチンの遺伝子成分がヒトの遺伝子を書き換えることはあり得ません

Risk-benefitとして

- 4-6週後以降の副反応はあり得ないという理屈と、「安全性の検証」を例えば3年待つ間にコロナに感染してしまう危険と、どちらを優先しますか

6. 接種後不妊のおそれ？

「不妊」は**ワクチン忌避**の文脈で必ず登場する

- ・若年世代に**ワクチン忌避**を誘発するのに最も好都合な要素
- ・「接種済み者と未接種者を比べて妊娠率に差がなかった」を検証するのは交絡が多く時間を要する
- ・「不妊にならない」ことを上市直後に証明するのは悪魔の証明→ワクチン忌避論への反論に手間がかかる
- ・不妊との関連が示唆された/証明された既存ワクチンはただの1つもない

現状わかっているエビデンス

- ・健康若年男性の**精子数・運動能**は**mRNAワクチン**接種前後で**減少しなかった** (DOI: 10.1001/jama.2021.9976)
- ・体外受精治療中の女性の**抗ミューラー管ホルモン値**（卵巣予備能を反映）は**新型コロナウイルス感染（※ワクチン接種ではない）**の前後で**減少しなかった** (DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020)
- ・女性の**mRNAワクチン**接種前後での**抗ミューラー管ホルモン値**の変化の研究が進行中 (clinicaltrial.gov - NCT04748172)

6. 接種後不妊を心配する方への説明

男性不妊

- 健康な若い男性にコロナワクチンを接種しても精子は減らず元気であることが研究で確かめられました

女性不妊

- ワクチン成分は理屈として卵巣や卵子に悪影響はありません
- 新型コロナに感染しても女性の卵子は影響されないことが研究でわかっているので、コロナワクチンの成分でも同じように影響されないと予想できます

反ワクチンの文脈

- 新しいワクチンが登場するたびに、ワクチン反対派の人が根拠なく「不妊になる」と無駄に脅すんです；
惑わされないようにしましょう

7. 接種後の制限解除は どう考えるべき？



7. 接種済みの人たちはどれくらい安全なのか？

効果を検証した研究はすべて「**未接種の人に比べた**」結果

- 接種済み者は**未接種者より安全**であることは確定
- 接種済み者自身がどの程度安全かは**検証不足**

接種済み者の感染（ブレイクスルー感染） リスクは**検証途上**

- 例）接種済み者がマスクなしで生活した場合/接種済み者同士が会食した場合/
接種済み者が未接種者と集会した場合 etc. の感染リスクは？
- 地域の流行状況と個人の行動によって**激変する**ので**検証は簡単ではない**

7. ブレイクスルー感染

あまりに異質すぎて
一般化できない

DOI	国	観察時期	ワクチン	対象者	感染リスク
10.1056/NEJMoa2107058	米国	2020/12/4-2021/4/10	両mRNA	医療従事者	0.20% (追跡中央69日)
10.1001/jama.2021.9970	カタル	2021/2/18-2021/4/26	両mRNA	カタル空港に帰国した市民	0.63%
10.15585/mmwr.mm7021e3	米国	2020/12-2021/4/30	両mRNA	米国市民	0.010% (10,262/1億100万)
10.1111/AJT.16713	米国	不明-2021/5/18	両mRNA ジョンソン ²	固形臓器移植後患者	0.65%
DOI	国	観察時期	ワクチン	対象者	入院・死亡リスク
米国CDCウェブサイト†	米国	2020/12-2021/6/28	両mRNA ジョンソン ²	米国市民	0.003% (4,686/1億5400万)

† <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html>

7. 接種後の制限解除はどう考えるべきか

マスク、会食、集会等は緩和してよいのか？

- 2回接種済みでも**効果は100%ではない**；感染するリスクは低いながらもある
- 医療従事者であるため先行接種した；市民接種が十分行き渡るまで待つのが**倫理的か**
- 市民接種がどこまで行き渡った場合にどの制限から緩和できるかは、**現時点では明確なエビデンスはない**

接種済み者が**濃厚接触者**となった場合の取り扱いは？

- 現時点で「接種済み濃厚接触者のブレイクスルー感染の頻度」に関する**明確なエビデンスはない**
- 自宅待機等の要件緩和は**現時点では各病院・施設が独自に判断することが求められる**

高齢者施設・緩和ケア病棟などでの**面会制限**の取り扱いは？

- 入所・入院者と面会希望者の双方が接種済みである場合の面会の緩和などについて、**現時点では各病院・施設が独自に判断することが求められる**

まとめ

mRNAワクチンを筆頭に**高い感染予防効果**が証明されています

反応性症状 (reactogenicity) は**自然な一過性の反応**であり心配ありません

- ・モデルナワクチンによる「**モデルナ・アーム**」も知っておきましょう

アナフィラキシーはごく低頻度ですが**緊急医療を行えるよう十分な備え**が必要です

mRNAワクチン後の**重い有害事象**は、**思春期（心筋炎）**以外の世代では、**報告されていません**

特定の人口集団では未知の要素もあり**接種前に十分なコミュニケーション**が必要です

さまざまな誤情報を不安に思う人に医療職として**適切にコミュニケーション**してください

ブレイクスルー感染のリスクに十分留意しつつ、接種後の**制限緩和は慎重な検討**が必要です